

1-Definitions(pharmacology& drug)

Pharmacology

Is the science concerned with the study of drug action on the biological system.

Drug

It is the substance that interacts with the body through chemical process & modifies its function (either increase it or decrease it) but don't create a new one.

الفارما هي المادة التي بتدرس تأثير drug على biological systems سواء كان انسان نبات او حيوان مش انسان فقط. لو على الانسان بس تسمى clinical pharmacology عشان كده هو تعريف عام .

طب يعني اه def of drug?

اي ماده ليها biological function سواء بيزود او بيقلل الfunction بس من غير ما يغير فيها

مثال/ مريض الضغط ----بياخد ادويه الضغط (فالضغط يقل للnormal) او العكس

لو مريض الضغط المنخفض----بياخد دوا ايفورتيل او كوراسور...عشان يرفع الضغط عن طريق ال vaso construction

2-difference between(pharmacokinetics-pharmacodynamics)

- **Pharmacokinetics: what the body does to a drug.**
- **Pharmacodynamics: what the drug does to the body**

لو مثلا تخيلنا انسان بياخد قرص اسبرين اه ياترى مصير الدوا ده فى جسمه عشان يدى ال action بتاعه واهميته انه analgesic مسكن يعنى للالام

ال pharmacokinetics: هو تأثير الجسم على الدوا ويشمل 4 حاجات ADME

A- Absorption..... يعنى امتصاص الدوا من الsite of admistration ووصول له للsystemic circulation

D- Distribution..... يعنى توزيع الدوا من الدم للخلايا والانسجه

M- metabolism..... يعنى التفسير الدوا بعد ما يعمل الaction بتاعه عشان ميعملش toxicity

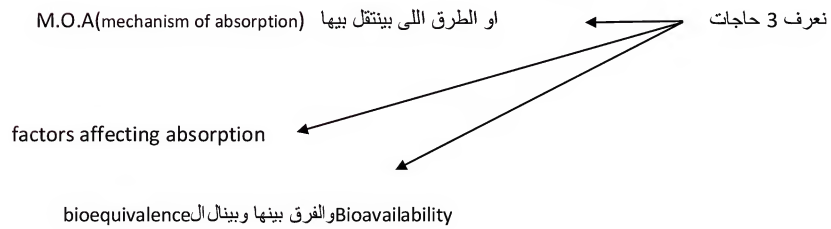
E- Excretion..... يعنى خروج الدوا من الجسم على هيئة urine او bile او faces.

pharmacodynamics اما ال

تأثير الدواء على الجسمدى نقدر نقول عليها هي ال mechanism of action
بتاعه الدواء وبيعمل اه على الجسم ☺

هنبدأ المحاضره ب ال pharmacokinetics

و اول حاجه وهي ال ABSORPTION



Def of absorption

Transfer of adrug from site of adminstration to the blood stream.

mechanism of absorption ال

passive diffusion-
faciliated diffusion-
active transport-
endocytosis& exocytosis-

☺☺☺ خلينا نتفق على حاجه

عشان الدواء يحصله امتصاص لازم يكون lipophilic عشان يقدر يعدي من ال cell memberane لانه برضه lipophilic

اما الدواء اللي ليه hydrophilic characters بيعدي ال cell memberane من خلال pores او ثقوب

facilitated diffusion, passive diffusion

A. Absorption	GIT absorption Mechanisms
<p>1. Passive diffusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Drug moves from a region of ↑concentration to one of ↓ concentration. <u>Needs no energy - Not saturable.</u> <p>2. Facilitated diffusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> Facilitates movement of larger molecules using carriers. Carrier proteins undergo conformational changes → passage of drugs from an area of ↑concentration to an area of ↓ concentration. <u>Needs no energy – Can be saturated.</u> 	

9

Dr. Ahmed Esmat

Passive diffusion أبسط الطرق

-انتقال الدواء من الـ high conc----low conc (with concentration gradient)

no need of carrier-

Facilitated diffusion

يكون من الـ high conc----low conc

بس يحتاج carrier عشان ينقل الـ large molecule

-الـ carrier بيتكون من بروتين وبمحصله تغيرات معينه تسمح بدخول الـ large molecule
وبمحصله saturation

A. Absorption	GIT absorption Mechanisms
<p>3. Active transport:</p> <ul style="list-style-type: none"> Specific carriers move the drug molecules against the concentration gradient. Energy is needed and is supplied through ATP hydrolysis. The process is saturable. 	

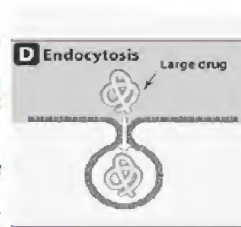
الـ active transport

يكون من الـ high conc----low conc (Against conc gradient)

بحتاج الـ energy عشان يتنقل عكس الـ conc gradient

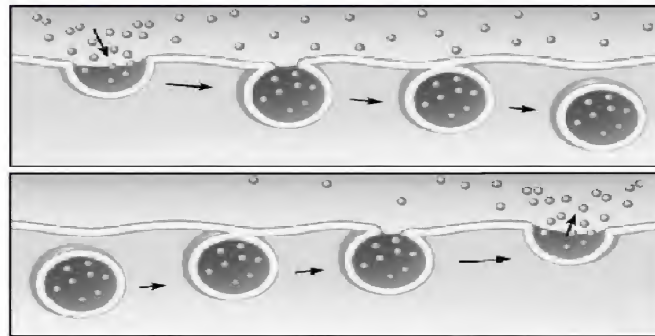
4. Endocytosis & exocytosis:

- Transport drugs of exceptionally large size.
- Endocytosis involves engulfment of a drug molecule by the cell membrane and transport into the cell, while exocytosis is the opposite.
- EX:
 - ✓ Vitamin B₁₂ is transported across the gut wall by endocytosis.
 - ✓ Norepinephrine is stored in membrane-bound vesicles in the nerve terminal and is released by exocytosis.



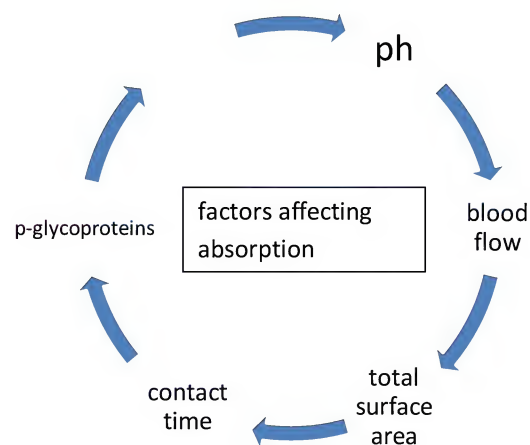
ال **Endocytosis** يعنى الـ large molecules زى الفيتامين b12 بيتم امتصاصه بالابتلاع بالطريقة دى عشان كده الادوي ووالفيتامينات دى بتتأخذ injection لانه صعب امتصاصه اما ال **exocytosis** العكس بيتم اخراج الدوا زى ال neuro transmitters release من ال vesicles.

Endocytosis & Exocytosis:



كده خلصنا ال mechanism of absorption ☺

هنتكلم عن ال **factors affected absorption** وهى



1-ph

A. Absorption

- pH at absorption site:**
 - A drug passes through membranes more readily if it is uncharged.
 - For a weak acid, the uncharged, protonated HA can permeate through membranes, and A⁻ cannot.
 - For a weak base, the uncharged form, B, penetrates through the cell membrane, but BH⁺, the protonated form, does not.
 - The ratio between the two forms is determined by:
 - pH at the site of absorption
 - The strength of the weak acid or base, which is represented by the ionization constant, pK_a. The lower the pK_a of a drug, the more acidic it is. Conversely, the higher the pK_a, the more basic is the drug.

Factors influencing absorption

A Weak acid

B Weak base

Dr. Ahmed Elmat

تأثير الـ pH

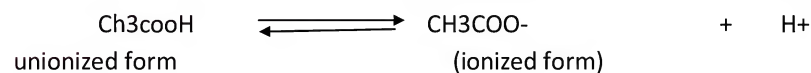
من المعروف انى كل الادويه اما weak acids او weak bases
 وخلينا نتفق انى عشان الـ drug يمتص لازم يكون lipophilic يعنى unionized form=
 فمثلا لو عندنا قرص اسبرين هيمتص فين الـ stomach ولا الـ intestine؟؟؟
 الـ stomach----true طب ليه

لان الاسبرين ده weak acid (acetyl salicylic acid) وبالتالي الـ pH القليله فى الـ stomach
 هتخليه فى الـ unionized form وبالتالي هيحصله absorption من الـ stomach

قاعده عامه

الدوا يمتص فى الـ pH اللى مثله ويحصله excretion فى الوسط اللى عكسه
 لان الـ Drug فى pH وسط مثله بيكون فى الـ unionized form ويكون lipophilic وبتتم امتصاصه
 اما فى الـ pH الوسط عكسه بيكون فى الـ ionized form فيبقى hydrophilic ويبقى سهل خروجه
 ويحصله excretion

والدكتور قال مثال تانى على الخل (acetic acid)



اللى بيتحكم عندى فى كميه الـ unionized هو الـ

- pH of site of absorption

- pka بتاعه الـ drug

لو الدوا acidic يحصله absorption اذا كان فيه pka بتاعته قليله

اما لو basic بيحصله absorption اذا كان فيه pka بتاعته كبيره

لو $ph=pka$ اذا كميه ال unionized=inonized

المهم عندي اني لازم احقق ال unionized form عشان ال absorption يحصل

A. Absorption

GIT absorption Mechanisms

2. Blood flow to the absorption site

- Absorption from intestine is favored over that from stomach due to greater blood flow.

3. Total surface area available for absorption:

- With a surface rich in brush borders containing microvilli, the intestine has a surface area about 1000-fold that of the stomach, making absorption of the drug across the intestine more efficient.

4. Contact time at the absorption surface:

- Empty stomach $\rightarrow \uparrow$ gastric emptying rate (GER) $\rightarrow \uparrow$ intestinal drug absorption and vice versa.
- Parasympathetic input (during rest) $\rightarrow \uparrow$ GER.
- Sympathetic input (during stress) $\rightarrow \downarrow$ GER.

2- تأثير ال blood flow

كل لما يزيد الدم للمنطقه --- كل لما يزيد الامتصاص .. عشان كده الامتصاص في ال intestine احسن من ال stomach لانها فيها blood flow عالي .

3- total surface area

كل لما يزيد ال surface area كل لما يزيد الامتصاص ... زي ال intestine عندها microvilli اذا فيها مساحه اكبر 1000 ضعف عن مساحه ال stomach وبالتالي الامتصاص احسن في ال intestine .

4- تأثير ال contact time

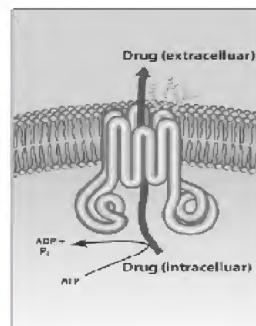
* كل لما يزيد الوقت المعرض للامتصاص لـ drug --- كل لما يمتص بصورة احسن
اذا في ال --- diarrhea الامتصاص قليل لان ال contact time قليل نتيجة حركه الامعاء السريع
اما في ال constipation الامتصاص بيبقى اكبر لان حركه الامعاء بتبقى بطيئه
* ال emptying rate عامل مهم جدا!!!!!!
لانه بيؤود عليه ال absorption .. كل لما يزيد GER كل لما يزيد ال absorption
لما تاخذ الدوا على معدة فاضيه اكيد هيتم ال absorption بسرعه افضل
* في حاله ال rest يعني ال parasympathetic input / بيزيد ال GER وبيزيد ال Absorption
اما في حاله ال stress يعني ال sympathetic input / بيقل ال GER وبيقل ال Absorption

A. Absorption

GIT absorption Mechanisms

5. Expression of P-glycoprotein:

- P-glycoprotein is a multidrug trans-membrane transporter protein.
- Its functions include:
 - ✓ In the liver: transporting drugs into bile for elimination
 - ✓ In kidneys: pumping drugs into urine for excretion
 - ✓ In the placenta: transporting drugs back into maternal blood, thereby reducing fetal exposure to drugs
 - ✓ In the intestines: transporting drugs into the intestinal lumen and reducing drug absorption into the blood
 - ✓ In the brain capillaries: pumping drugs back into blood, limiting drug access to the brain
- Thus, in areas of high expression, P-glycoprotein reduces drug absorption.



ال p-glycoprotein

عبارة عن بروتين ينطرد drug ليره ال membrane ولا تسمح لدخوله للدم. قد تكون مفيدة وقد تكون ضاره حسب ال site بتاعها

فى ال

/liver- ب transfer ال drug من ال liver cell الى ال bile لل elimination ودى حاجه كويسه.

/kidney- بتعمل pump لل drug الى ال urine ويحصله elimination

/placenta- بتعمل pump لاي drug يتعرض له ال fetus وتطرده الى ال maternal blood وبالتالي يحمى الطفل

/intestine- بتعمل transfer لل drug من الدم الى ال intestine lumen ودى حاجه مش كويسه لان بعد ما الدوا بمتص بيرجع تانى لل intestine اذا بنقل ال absorption

ال p-glycoprotein عبارة عن بروتين اصلا فالناس اللي عندهم over exprseeion للجينات المسئولة عن تصنيع ال p-glycoprotein عسر هضم وامتصاص وتسمى male absorption

اذا كل ما increase the expression of it -----decrease drug absorption

/brain- يوجد بها ويعمل pump لل drugs الى ال blood تانى عشان متدخلش ال brain

كده خلصنا ال M.O.A وكمان ال Factors affecting absorption ندخل على ال bioavailability بقى ☺

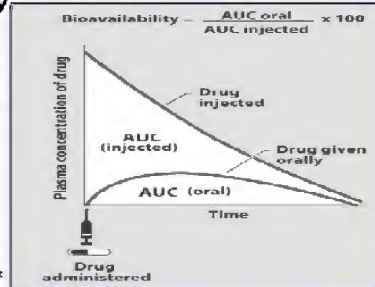
A. Absorption

Bioavailability

Bioavailability is the fraction of administered drug that reaches the systemic circulation. For example, if 100 mg of a drug are administered orally, and 70 mg of this drug are absorbed unchanged, the bioavailability is 0.7, or 70%.

1. Determination of bioavailability:

$$\text{Bioavailability} = \frac{\text{AUC oral}}{\text{AUC injected}} \times 100$$



N.B.

15 Bioavailability of drugs taken IV = 100% Dr. Ahmed Emam

bio availability

معناها كميه الdrug المتبقية اللى بتوصل الsystemic circulation بعد ما يحصله absorption

فمثلا

*دوا كان 100 مجم بيتاخذ orally فيحصله first pass effect ويتكسر 30 مجم منه ويتبقى 70 مجم اللى بيدوا الeffect

-اى دوا بيتاخذ orally بيتكسر جزء بفعل الgastric environment ويتبقى جزء بيوصل للدم او circulation ويدى الeffect هو ده اللى بيسمى الbio availability

-E.X

دوا زى inderal لو اتاخذ orally يتاخذ 10 mg اما لو اتاخذ injection يتاخذ بس 1 mg

*قانون الbio availability

$$= \frac{\text{AUC of oral} \times 100}{\text{AUC of iv injection}}$$

الدوا اللى بتوصل بالiv وبنحسبها بAUC (area under the curve)

اذا الB.A بتاعه الiv = 100% ليه؟

لانها بتوصل للدم direct من غير اى تكسير لاي سبب من الاسباب

A. Absorption	Factors influencing bioavailability
<p>1. 1st-pass hepatic metabolism:</p> <ul style="list-style-type: none"> 90% of the oral dose of nitroglycerin is deactivated in liver, so it's taken sublingual. <p>2. Solubility of the drug:</p> <ul style="list-style-type: none"> Very hydrophilic drug → ↓ cell permeability → ↓ absorption. Very hydrophobic drug → ↓ solubility in body fluids → ↓ access to cell surface. A drug must be hydrophobic with some aqueous solubility. <p>3. Chemical instability:</p> <ul style="list-style-type: none"> Penicillin G (unstable in gastric acidity) – Insulin (deactivated by GI enzymes). <p>4. Nature of the formulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> Particle size, salt form, crystal polymorphism, enteric coatings, and excipients. 	

16

Dr. Ahmed Esmat

العوامل المؤثرة factors affect bio availability

First pass effect - 1

يعني انى الدوا الoral غالبا بعد ما يحصله امتصاص بيروح الportal circulation ويدخل الliver ويتكسر جزء منه والباقي بيروح الcirculation

E.X

Nitroglycerin drug --- بيتكسر منه حوالى 90% لو اتاخذ oral عشان كده بيتاخذ sublingual

-لو عندى مريض ضغط على اووى ومش عايز ادى اقراص وعايز نتيجة سريعة نديله قرص كابوتن تحت اللسان

Solubility of drug - 2

كل لما يكون الدوا بتاعى lipophilic كل لما يحصله penetration للcell wall ويحصله absorption اسرع والعكس صحيح

الhydrophilic drug مش بيحصله penetration للcell wall ويحصله absorption اقل

Drug stability - 3

الدوا نفسه ممكن يتكسر بالgastric enzymes
E.X / penicillin G بيتكسر فى الgastric acidity ويكون in active عشان كده بيتاخذ injection

Nature of formulation-4

الB.A ودى بتختلف من شركة وشركة على حسب الparticle size او الcrystal polymorphism وenteric coatings والexcipients
والحاجات دى عشان كده ممكن تلاقى دوايين ليهم نفس المادة الفعالة ووحد يمتص ويدى تأثير والتانى مش يدى اى تأثير .

Difference between bio equivalence & Therapeutic equivalence

A. Absorption	Bioequivalence
Two related drug preparations are bioequivalent if they show comparable bioavailability and similar times to achieve peak blood concentrations.	
A. Absorption	Therapeutic equivalence
<ul style="list-style-type: none"> Two similar drug products are therapeutically equal if they are pharmaceutically equivalent with similar clinical and safety profiles. Clinical effectiveness often depends on: <ol style="list-style-type: none"> Maximum serum drug concentrations. Time required to reach peak concentration. Therefore, two drugs that are bioequivalent may not be therapeutically equivalent. 	

عشان نفهم الفرق بين الاثنين

bio equivalence

لو عندى drug جديد نازل السوق وانا عندى already دوا قديم اول brand واحد نزل السوق وعزيز اشوف هل تأثير الدوا بتاعى مقارنه باللى موجود فى السوق احسن ولا اقل منه فاعليه فبنجيب volunteers ونحقنهم بالدوا الاول ونحقنهم بالدوا الجديد ونشوف تأثير الدوا عليهم ونعمل ال dose response curve بين ال conc فى الدم , وال Time ونعمل مقارنه بين ال 2 drugs بقسم ال AUC بتاعه الدوا الجديد/ AUC بتاعه ال Brand وكمان ليهم نفس ال T max ونفس ال C max

لو الاثنين ليهم نفس ال curve ---- اذا هما bio equivalence

Therapeutic equivalence

similar drug 2 فى ال therapeutic effect وكمان ال safety وال clinical feature وده بيعتمد على

maximum conc- فى الدم

time required to reach conc peak-

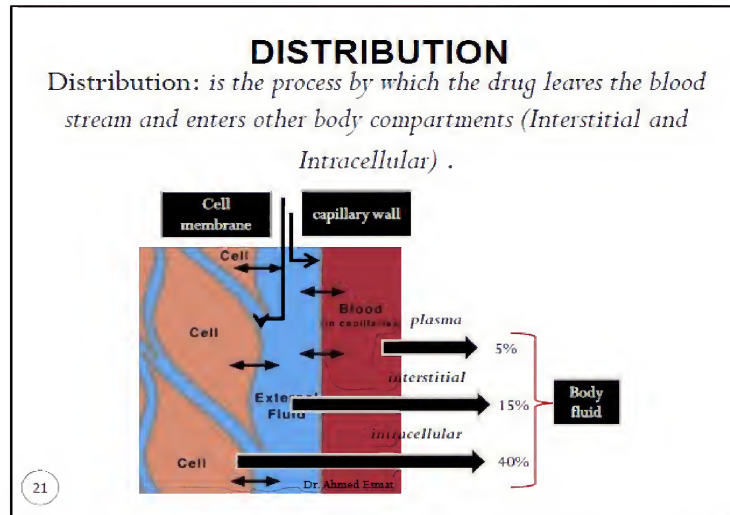
يعنى ممكن يكون عندى 2 drugs متساويين فى ال AUC وليهم bio equivalence بس مش ليهم Therapeutic equivalence واحد ليه side effect التانى safe.

عشان كده بنفع نقول

(2 drugs that are bioequivalent may be not therapeutically equivalent)

كده خلصنا اول حاجه من ال pharmacokinetics وهى ال absorption

distribution هنيذا في ال



Def of distribution

معناه ال process اللى فيها بيتم انى ال drug بتاعى بيعمل leave لل blood وبيروح لل body compartments

فى الاول كده لازم نعرف تقسيمه جسم الانسان من ال fluids 60% من جسمه مايه بنتقسم كالتالى

Intracellular..... 40%

Extracellular ويتضم - interstitial fluid..... 15% + - plasma..... 5%

طب لما اخد drug معين باترى هيروح فين من 3 اماكن دول

باترى هيبقى فى الدم ولا هيروح لل interstitial space ولا هيروح لل intracellular ويدخل الخليه.؟؟؟؟

Factors affect distribution

blood flow- 1

capillary permeability-2

binding to plasma proteins-3

volume of distribution-4

B. Distribution

1. Blood flow

- The amount of the drug which is delivered to a particular organ depends on the blood flow to that organ
- Brain, liver, Kidney > Skeletal muscles.
- Thiopental (general anesthetic) → ↑ lipid solubility + high blood flow (brain) = very rapid distribution → very rapid effect.

blood flow اولاً

كل ما يزيد كمية الدم التي بتروح للorgan كل لما بيوصله الdrug distribution احسن
فمثلاً ال brain/kidney/liver بيوصلهم الdrug distribution اكثر من ال skeletal muscle

E.X

عندى دوا اسمه Thiopental ده دوا مخدر anesthetic هنستخدمه فى العملى فى تخدير الضفدعه بتخليها تنام بسرعة ازاي؟؟؟؟

هو اصلاً lipo philic drugs وكمان هو بيوصل للbrain لانه high blod flow بيكون ليه rapid distribution ويكون ليه تاثير سريع rapid efect فيبينام بسرعة جدااا

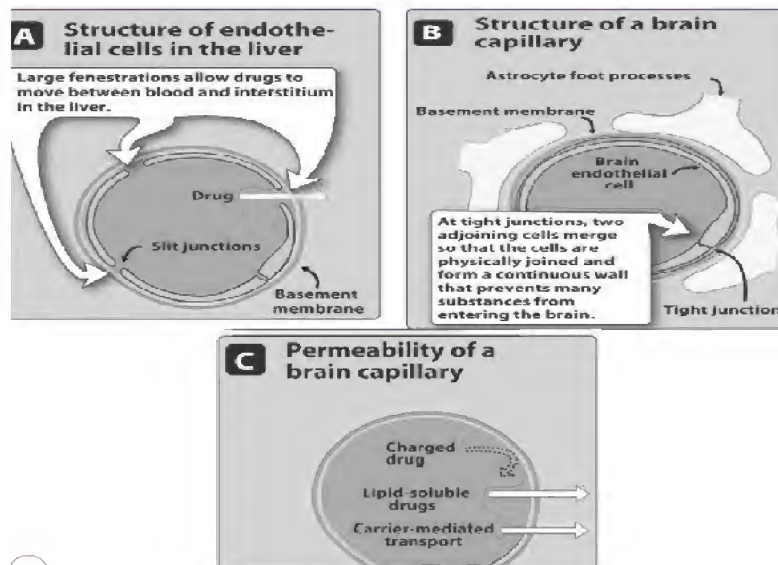
B. Distribution 2. Capillary permeability

A. Liver & spleen capillaries:

Large part of the basement membrane is discontinuous → exposed → large plasma proteins can pass through the slit junctions.

B. Brain capillaries:

- *The capillary structure is continuous, and there are no slit junctions → blood brain barrier (BBB).*
- *To enter the brain, drugs must pass through the endothelial cells of the capillaries of the CNS or be actively transported.*



في spleen و liver الـ organs في الـ basement membrane بتاعها رقيقه وبالتالي الـ permeability بتاعتها كبيره --- بالتالي كميه كبيره من الدم ومعاه الـ drug بيروح ليها كتير

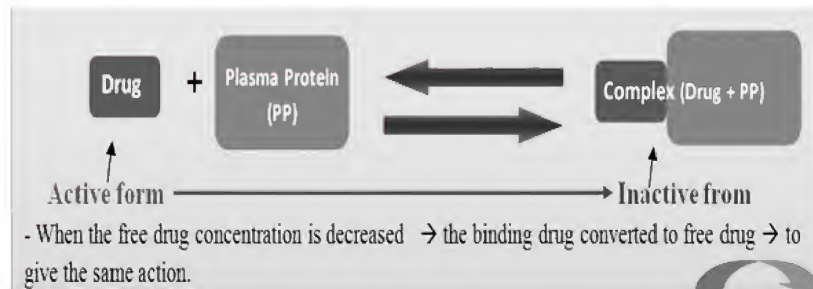
على العكس تماماً

الـ brain

ليه structure مميز انه الـ basement membrane بيكون continuous ومفيش اى slit يدخل منها الدوا وتعمل tight junction (تسمى BBB (blood brain barrier

وعشان يدخل الـ drug لازم يكون lipophilic اعشان يعرف يدخل

طب عندى حاجه زى الـ brain محتاج الجلوكوز جداا اللى هو hydrophilic drug اذا هيدخل بـ active transport

binding to plasma proteins

الصورة دى بتوضح انى الدواء لما بيدخل الدم بيرتبط بال(plasma protein(pp) ويعمل complex ويبقى in active اما لما بيحصل release للدواء ويبقى فى صورة free يبقى فى صورة active

ولانه ارتباط فيه equilibrium لما نسبة الدواء تقل نتيجة استهلاكه بيتم تعويضه عن طريق انى الdrug complex ده يعمل release لجزء من الدواء ويروح للدم ويبقى free وفى ال active form ويدى التأثير بتاعه وهكذا .

الجزء ده مهم جدااا فى حكاية ال drug interaction

بمعنى نى لو فيه 2 drug ليهم affinity لل pp زى ال sulfa drug وال warfarin

وال patient اخذ warferin ثم اخذ ال sulfa drug هيجصل انى ال sulfa drug ليها affinity اعلى لل pp وبالتالي ال warfarin هيسبب مكانه على ال pp ويبقى free active form ويعمل toxicity ⊕ لانه نسبته هتعلى اوووى فى الدم عن ال expected dose

B. Distribution**3. Binding to plasma proteins and tissues****1. Binding to plasma proteins:**

- **Drug (D) + plasma protein (P):** $DP \xrightarrow{\text{slow dissociation}} D+P$
- Plasma albumin is the major drug-binding protein.
- It acts as a drug reservoir: when (D) $\downarrow \rightarrow$ (DP) dissociates \rightarrow free (D) \rightarrow maintains the free-drug concentration as a constant fraction of the total drug in the plasma.

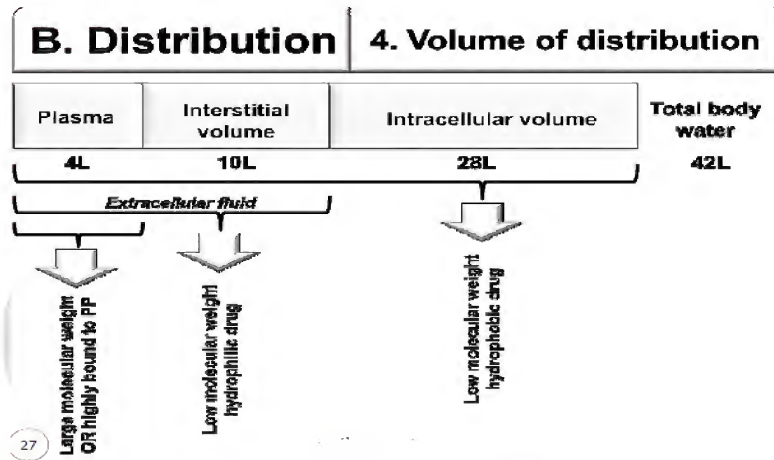
2. Binding to tissue proteins:

- Drugs may accumulate as a result of binding to lipids, proteins or nucleic acids.
- These tissue reservoirs may serve as a major source of the drug and prolong its actions.
- They may cause local drug toxicity. Ex: acrolein, the metabolite of cyclophosphamide is toxic to the kidney because of its accumulation in renal cells.

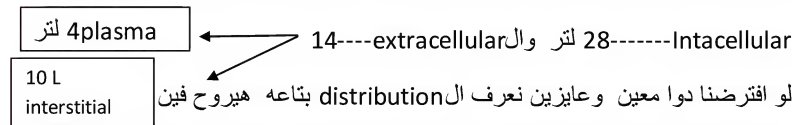
الdrug مش بس ممكن يحصله binding للpp ولكن يتم ايضا ☺ binding to tissue
 زى الادويه اللى بيحصلها accumulation فى مكان معين من الtissue واهميتها انها بتكون زى
 storage او reservoirs عشان يحقق الprolong action
 زى دوا اسمه الcyclo phosphamide ده دوا anti cancer ده بيحصله metabolism لماده
 اسمها acrolein ودى ماده toxic نتيجته انها بيحصلها accumulation فى الrenal cells.

رابعاً

Volume of distribution



لو افترضنا انى جسم الانسان 70 كيلو اذا 60% ماء = 42 لتر ماء ياترى تقسمتهم ازاي؟؟



لو افترضنا دوا معين وعاليزين نعرف الdistribution بتاعه هيروح فين
 هل هيفضل فى الplasma ولا هيروح الinterstitial fluid ولا هيروح الintracellular.؟

عشان نعرف

لزم نعرف ال(equation of volume distribution (apparent volume)

- Def. → The apparent volume of fluid into which an administered drug is dispersed.

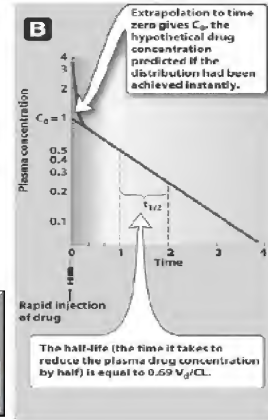
$$V_d (\text{Volume of distribution}) = \frac{Q (\text{Total amount of drug in the body})}{C_p (\text{Plasma concentration of the drug})}$$

- اذا كل لما يكون قيمه Vd كبيره ده معناه انه بيتوزع على الtissues
- اما العكس لو قيمه الVd صغيره ده معناه انه restricted فى الblood

B. Distribution

4. Volume of distribution

As $V_d \uparrow \rightarrow$ Drug is more hydrophobic
 As $V_d \downarrow \rightarrow$ Drug is more hydrophilic
 As $V_d \downarrow \rightarrow$ Drug has \uparrow affinity to plasma proteins
 As $V_d \uparrow \rightarrow$ Drug has \uparrow half life *since most of it is in the extraplastic space and unavailable to excretory organs (liver & kidney).*



يعنى كل لما تزيد قيمة V_d كل لما يزيد ال distribution (مهم جدا في ال MCQ)

وده معناه 3 حاجات

-انى الدوا بتاعى lipophilic او hydrophobic قدر يوصل للintracellular

-انى الدوا بتاعى ليه low affinity binding للpp

-انى الدوا بتاعى ليه high half life لانه بيوصل للintracellular ومش موجود في الplasma ومعرض انه يحصله excretion

مثال

A drug has quantity of 10 mg and the $C_0=1$ mg/L. expect the volume of distribution??

$$V_d = Q/C_0 = 10/1 = 10 \text{ liter}$$

اذا الدوا هيبقى في ال interstitial لان البلازما 4 لتر والinterstitial = 10 liter

الدكتور قال القانون ده مهم جدا و هيجيب عليه مسائل كتير بس نخلي بالنا من الunitه وتحولاتها

اما لو $L = \text{ugm/mm}$ Mg/L هي هي اصلا مش محتاجه تحويل ☺

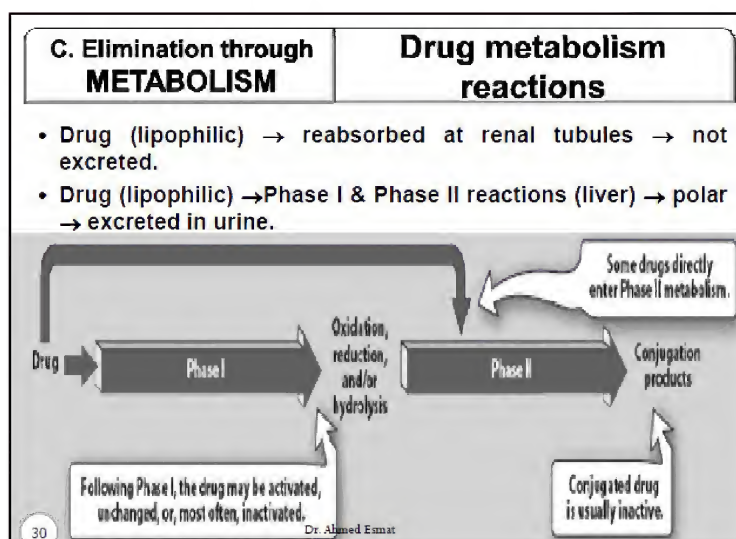
☺ خلينا نتفق

-انى ال drug اللي high polar و high molecular weight -----بتبقى في ال plasma

-ال drug اللي hydrophilic و low molecular weight -----هيبقى في ال interstitial

-ال drug اللي more Hydrophobic و low molecular weight -----هيبقى في ال intracellular

Metabolism



الprocess اللى بيتم فيها تحويل الlipophilic drug الى more polar molecules عن طريق introduce وادخال polar gp زى الOH او NH₃

وبتم على 2 phases

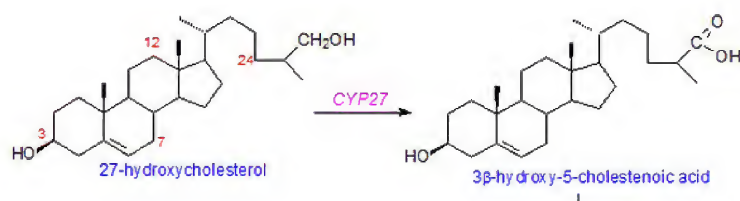
Phase 1 ---- بتضمن oxidation.reduction.hydrolysis عشان اظهر OH او COOH او NH group

Phase 2 ----- الpolar gp اللى ظهرت يتم تحويلها الى more polar compound عشان يحصلها secretion عن طريق الconjugation reaction زى الglucouronic acid او الsulfuric عشان يسهل التخلص منها .

*بالنسبة ل phase 1

فمثلا اى دوا

فيه steroid nucleus يتم تحويل الhydrophobic gp الى hydrophilic حاجه اكثر



الفكره انى بعمل mask لgp بتكون hydrophobic بحاجه hydrophilic زى اضافه الOH

او اعمل Exposure لحاجه اصلا هي hydrophilic

زى تحويل الesters ب الesterase enzyme يتحول الى acid form

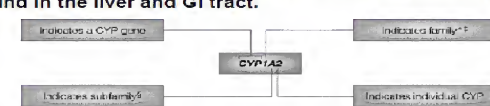


هنبدأ ب phase 1

ودى بتتم ب

phase 1 reaction involve p450 enzymes-

phase1 reaction not involve p450 enzymes-

C. Elimination through METABOLISM	Phase I using P450
<ul style="list-style-type: none">Phase I reactions are catalyzed by the cytochrome P450 system (microsomal mixed-function).Cytochrome P450 (CYP), is a superfamily of heme-containing isozymes that are located in most cells but are primarily found in the liver and GI tract.	
	
<ul style="list-style-type: none">Four isozymes are responsible for the majority of P450-catalyzed reactions: CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2C8/9, CYP1A2.CYP3A4 are found in intestinal mucosa, accounting for the first-pass metabolism of drugs.	

31

phase 1 reaction involve p450 enzymes-

دى عن طريق انزيمات اسمها p450 cytochrome بيعمل oxidation

drug hydrolysis و reduction

ويوجد منها family --- اللى هو الرقم

letter a.b.d-----Sub family اللى هو الحرف

والرقم الثانى هو اسم iso enzymes زى CYP3A4/5 , CYP2D6 , CYP2C8/9

CYP1A2 وهكذا

C. Elimination through METABOLISM	Phase I using P450
GENETIC VARIABILITY OF CYP P450	
<ul style="list-style-type: none">Genetic polymorphisms may render different activities of the CYP isoenzymes (individual or racial).	
CYP2D6 Weak/absent isoform of CYP2D6 → no o-demethylation of codeine → ↓ formation of codeine active form → ↓ drug actions.	
CYP2C19 Weak/absent isoform of CYP2C19 → no activation of clopidogrel (prodrug) → ↑ risk of cardiovascular events (FDA black box warning).	

32

Dr. Ahmed Emam

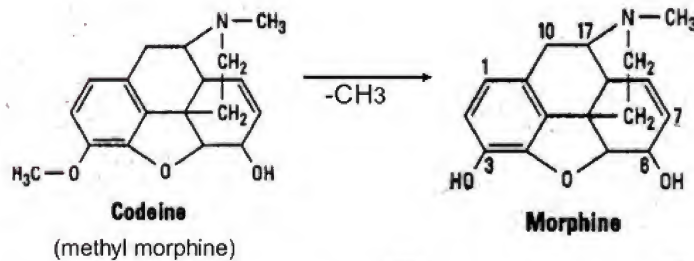
-اشهر ال enzymes

الناس الى عندهم مشكله فى بعض الجينات اذا البروتين الخاص بتصنيع الانزيم بتاع ال metabolism هيقول او هيختفى تماما بالتالى مش هيعمل ال action بتاعه زى

فمثلا ال CYP2D6---لو قل او اختفى هيجصل اه؟؟؟

ده الانزيم اللى بيعمل ال methylation لل codeine وبالتالى هيتكون ال methylated analgesic actions اللى هو ال Morphine ويدي ال

اما لو قل الانزيم ده CYP2D6 مش هيتكون لل codeine اى تاثير



CYP2C19-

ده الانزيم اللى بيعمل ال activation لماده ال clopidogrel (دوا anti platelets) وتبقى ال active form وتعمل ال protection من الجلطات لانها بتحافظ على سيوله الدم

فعند غياب الانزيم ده مش هيجصل ال activation لل clopidogrel وبالتالى هيتكون عرضه للجلطات

C. Elimination through METABOLISM	Phase I using P450
CYP INDUCERS <ul style="list-style-type: none"> CYP inducer (A) + CYP substrate drug (B) → <ol style="list-style-type: none"> ↓ plasma (B) concentrations (↓ AUC) ↓ (B) activity if the metabolite is inactive ↑ (B) activity if the metabolite is active ↓ therapeutic drug effect. Examples <ol style="list-style-type: none"> Rifampin (anti-TB) CYP inducer + HIV protease inhibitor → ↓ ability to suppress HIV virion. Phenobarbital CYP2C9 inducer + Warfarin (anticoagulant) → ↓ anticoagulant effect (stroke). 	

عندى نوعين من ال CYP450 Inducers وكمال inhibitors

الinducers تسمى (LMEI=Liver microsomal enzymes inducers)

-هتزدود تكسير الدوا وبالتالي هيقّل الconc وهنقل الtherapeutic effect بتاع الدوا والحل عندى انى ازود الdose

E.X

1- Rifampin دوا لعلاج الTB ده CYP450 Inducers لو اتاخذ مع دوا لعلاج الHIV----هيقّل تأثيروالEffect بتاعه الHIV drug لانه هيزود معدل تكسيّره.

2- phenobarbital-- CYP450 Inducers مع الwarfarin (دوا anti coagulant) اذا هيتكسر كتيير و هيقّل الeffect بتاع الwarfarin وبالتالي هيكون اكثر عرضه للجلطات .

C. Elimination through METABOLISM	Phase I using P450
CYP INHIBITORS	
• CYP inhibitor (A) + CYP substrate drug (B) →	
1. ↑ plasma (B) concentrations (↑ AUC)	
2. ↑ (B) activity if the metabolite is inactive	
3. ↓(B) activity if the metabolite is active	
4. ↑ therapeutic drug effect.	
• Examples	
1. Omeprazole CYP inhibitor + Warfarin → ↑ anticoagulant effect → ↑ hemorrhage & bleeding.	
2. Grapefruit juice CYP3A4 inhibitor + nifedipine, → ↑ drug conc. → ↑ therapeutic/toxic effects.	

والعكس صحيح بالنسبة للCYP450 Inhibitors (LMEI=Liver microsomal enzymes inhibitors)

1-هيقّل تركيز الانزيمات وبالتالي هيزيد كميه الdrug فى البلازما ويزيد الtherapeutic effect بتاعه الدوا

E.X

1-omeprazole ده CYP450inhibitor مع الWarfarin هيقّل تكسير الwarfarin وهيزيد فى البلازما وهيودى الى hemorrhage وbleeding

2- grapefruit ده CYP450inhibitor مع ال(nifedipine(دوا ضغط) هيزيد الeffect بتاع الnifedipine , وهيودى الى انخفاض شديد فى ضغط الدم

كده خلصنا ال

phase 1 reaction involve p450 enzymes

phase 1 reaction not involve p450 enzymes ندخل بقى على

C. Elimination through METABOLISM

Non- P450 Phase I

• Examples

1. Oxidation of catecholamines or histamine.
2. Ethanol oxidation.
3. Hydrolysis of procaine.

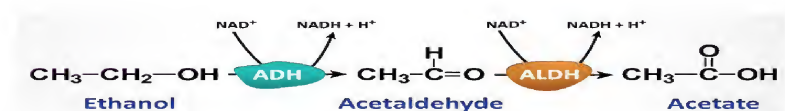
دى phase 1 reaction بس بتتم من غير الCYP450 Enzymes

1- oxidation of catecholamines or histamine والepinephrin والادريينالين

عن طريق الMAO enzyme

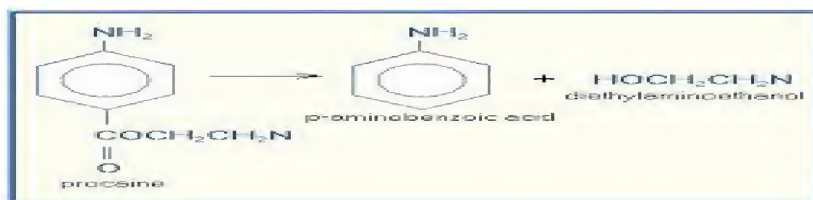


2- Ethanol oxidation بـ alcohol dehydrogenase enzyme



3- Hydrolysis of procaine

وده مخدر موضعى بـ esterase enzyme



C. Elimination through METABOLISM

Phase II reactions (conjugation)

- Conjugating moieties:
 1. Glucuronic acid
 2. Sulphuric acid
 3. Acetic acid or amino acid
- Conjugation → drug with ↓ activity (XPT morphine-6-glucuronide which is more potent than morphine).
- Neonates are deficient in conjugating system → vulnerable to drugs such as chloramphenicol → gray baby syndrome.
- Drugs already possessing an -OH, -NH₂, or -COOH group may enter Phase II directly and become conjugated without prior Phase I metabolism.
- Isoniazid is first acetylated (a Phase II reaction) and then hydrolyzed to isonicotinic acid (a Phase I reaction).

كده خلصنا phase 1

وظهر ال polar gp وهى ال (OH.cooH.NH)

هنتكلم عن Phase2 وهو اننا نعمل conjugated مع حاجه تخليها more polar اكتر

زى conjugation مع ال

glucouronic acid-

sulphuric acid-

acetic acid or amino acid-

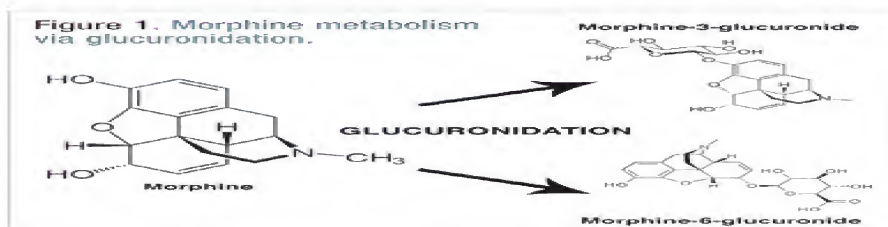
N.B

عامه ال metabolism

بتقلل ال effect ولكن فى exception لل conjugation

وهى انى ال conjugation بتاع ال morphine --- الى morphine 6 glucouronide ده بيقون

More potent عن ال morphine الاصلى



كمان chloramphenicol ----حاليا يستخدم antibiotics في eye drops

بس زمان كان يستخدم orally ويودي الى مرض اسمه gray baby syndrome

المشكلة اني chloramphenicol عنده OH يعني بيدخل على phase 2 مباشرة

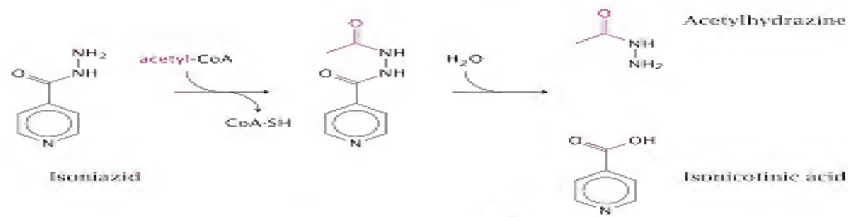
والاطفال عندهم immature liver enzymes فمش قادر ال liver يعمل conjugation

فيفضل الدوا في الجسم فترة طويلة ويعمل bone marrow suppression المسئول عن تصنيع ال RBCs وبالتالي يتحول لونه من اللون الاحمر الى اللون الرمادي .

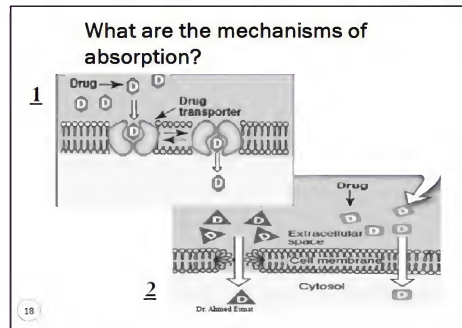
عندنا دوا غريب اووى اسمه isoniazid

ده بيدخل phase 2 ---- الاول يحصله acetylation

ثم بيدخل phase 1 ----- ويحصله hydrolysis الى isonicotinic acid

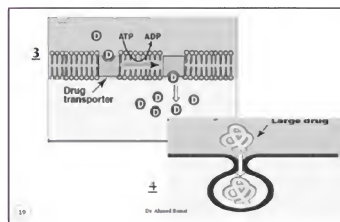


اخيرا الاستله



1-facilitated diffusion

2-passive diffusion



4-endocytosis

3-active transport